



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Off en l ungsschrift  
⑩ DE 195 21 974 A 1

⑤1 Int. Cl.<sup>8</sup>:  
A61 K 38/13

②1 Aktenzeichen: 195 21 974.0  
②2 Anmeldetag: 16. 6. 95  
④3 Offenlegungstag: 19. 12. 96

DE 195 21 974 A 1

⑦1 Anmelder:

Hexal Pharmaforschung GmbH, 83607 Holzkirchen,  
DE

⑦4 Vertreter:

Patentanwälte Dr. Boeters, Bauer, Dr. Meyer, 81541  
München

⑦2 Erfinder:

Klokkers, Karin, Dr., 83607 Holzkirchen, DE; Fischer,  
Wilfried, Dr., 83607 Holzkirchen, DE

⑤4 Pharmazeutische Zubereitung mit Cyclosporin A

⑤7 Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung,  
die aus Cyclosporin A, einem emulgierenden  $\alpha$ -Tocopherol-  
Derivat, einem Ethoxylierungsprodukt von Pflanzenölen,  
Fettsäuren oder Fetten als weiterem Emulgator und einem  
pharmazeutisch üblichen Alkohol besteht oder sie enthält.

DE 195 21 974 A 1

## Beschreibung

## 1. Gebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf pharmazeutische Zubereitungen, die eine wirksame Menge Cyclosporin A in Kombination mit emulgierenden Vitamin E-Derivaten sowie einem weiteren Emulgator enthalten.

## 2. Stand der Technik

Cyclosporin A ist ein zyklisches, wasserunlösliches, unpolares Undekapeptid. Die Verbindung ist ein gut wirksames Immunsuppressivum, gewonnen aus Pilzkulturen (Cane et al., Transplant TROC. 13, 349—358 (1981); Ferguson et al., Surgery 92, 175—182 (1982)). Der Arzneistoff wird zur Vorbeugung der Abstoßung transplan-  
 15 tierter allogener Organe eingesetzt (Bennett & Norman, Arzn. Rev. Med. 37, 215—224 (1986); Van Basen, Surg. Clin. North Am. 66, 435—449 (1986)). Seine immunsuppressive Wirkung beruht auf einer selektiven Hemmung der Zellfunktion, die ein Überleben von z. B. Herztransplantaten ohne Myelozytensuppression erlaubt (Myers et al., New England Journal of Medicine 311, 699 (1984)). Zusätzlich zur Verwendung bei Transplantationen haben  
 20 neuere klinische Prüfungen gezeigt, daß Cyclosporin A bei der Behandlung einer großen Anzahl von Autoimmun-  
 25 nerkrankungen wirksam ist. Beispielsweise wurden klinische Prüfungen zur Behandlung von Polymyositis, systemischen Lupus Erythematoses, Rheumatischer Arthritis oder sogar von jugendlichem insulinabhängigen Diabetes durchgeführt (siehe die entsprechenden Kapitel in: Cyclosporine in Autoimmune Diseases, Herausge-  
 30 ber Schindler, Springer Verlag, Berlin 1985).

Cyclosporin A ist ein lipophiles Molekül mit einem Molekulargewicht von 1202 Dalton. Aufgrund der schlech-  
 35 ten Wasserlöslichkeit und der hohen Lipophilie des Cyclosporin A besitzen dessen pharmazeutische Zusammen-  
 40 setzungen mit üblichen festen oder flüssigen pharmazeutischen Trägerstoffen oft Nachteile. So werden die Cyclosporine aus solchen Zusammensetzungen nicht zufriedenstellend resorbiert (Cavanak & Sucker, Formula-  
 45 tion of Dosage Forms, Prog. Allergy 38, 65—72 (1986)), oder die Zusammensetzungen werden nicht gut vertragen, oder sie sind bei der Lagerung nicht genügend stabil, beispielsweise gegen die Auskristallisation des Cyclosporins. Oft ist die gelöste Konzentration in Relation zur Dosis von bis zu 1 g täglich niedrig, z. B. nur 3%,  
 50 was die Einnahme von 30 g Lösung bedeutet. Eine höhere Löslichkeit wird in DE-B-29 07 460 angeführt, worin eine Lösung von Cyclosporin in Pflanzenöl, wie Olivenöl oder Maisöl, Ethanol und einem Emulgator aus einem nicht ionischen Ester eines Triglyzerids mit einem Polyalkylenglycol beschrieben wird. Beispiele der von diesem Patent bevorzugt angegebenen Zusammensetzungen sind Trinklösung, Trinkemulsion, Injektionslösung und in  
 55 Kapseln befindliche Lösung.

Die Verabreichung der obigen Zusammensetzung erfolgt vorzugsweise intramuskulär oder subkutan oder  
 60 insbesondere oral. Cyclosporin A, appliziert mit obigen Arzneiformen, zeichnet sich durch eine gute Bioverfüg-  
 65 barkeit aus. Nach der Resorption bindet die Substanz schnell an Plasmaproteine und hat eine terminale Halb-  
 70 wertzeit von 24 Stunden. Es wird zu einem hohen Prozentsatz in der Leber metabolisiert, wobei die biliäre Exkretion die Haupteliminationsroute ist (Beverige, Cyclosporin A; in: Proceedings of International Symposium, Cambridge, Herausgeber White, Seiten 35—44 (1982)).

Trotz des großen Wertes als Immunsuppressivum ist die klinische Verwendung von Cyclosporin A durch die  
 75 Hauptnebenwirkung bei der chronischen Anwendung limitiert, die in der Nephrotoxizität des Wirkstoffes selber besteht (Van Buren, Surg. Clin. North Am. 66, 435—449 (1986)). Auch in etwa 80% der Nierentransplantations-  
 80 patienten tritt Nierentoxizität auf (Kahan, Dial. Transplant. 12, 620—30 (1983)), und zwar durch diese substanz-  
 85 immanente Nebenwirkung, die zum Schutz des Transplantates vor der Abstoßung angewendet wird.

Häufige Nebeneffekte von Cyclosporinbehandlungen bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen schließen  
 90 neben der Nephrotoxizität die Hypertension, Hyperkaliämie, Hyperurikoämie, Hepatotoxizität, Anämie, Hyper-  
 95 trichiose, Gingivalhyperplasie, gastrointestinale Nebenwirkungen, Tremor und Paresthesien ein (Von Graffen-  
 100 ried et al., Cyclosporine in Autoimmune Diseases, Herausgeber Schindler, Springer Verlag, Berlin, Seiten 59—73 (1985)). Von den hier zitierten Nebenwirkungen ist die häufigste die Nephrotoxizität. Die akute, durch Cyclospo-  
 105 rin induzierte Nephrotoxizität ist dosisabhängig und korreliert mit den Cyclosporinblutspiegeln. Sie ist reversi-  
 110 bel nach Dosisreduktion oder nach Beendigung der Cyclosporintherapie (Chapman et al., Lancet I, 128 (1985)).

Akute Cyclosporinnephrotoxizität geht morphologisch einher mit tubulären Läsionen, die durch Einschluß-  
 115 körperchen, isometrische Vakuolisierung und Mikrocalzifizierung gekennzeichnet sind (Mihatsch et al., Trans-  
 120 plant. Proc. 15, 2821 (1983)). Dieses führt zu einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate, wie anhand des  
 125 schnellen Anstiegs von Serumkreatinin in cyclosporinbehandelten Patienten erkannt werden kann. Ein Grund  
 130 dafür könnte die Störung der Mikrozirkulation durch Interaktion von Cyclosporin mit der lokalen Prostacyclin-  
 135 synthese sein (Neild et al.; in: Cyclosporine, Herausgeber Kahan, Gruen & Stratton, Orlando, Florida, Seite 182 (1984)).

Obwohl der Mechanismus der renalen Dysfunktion noch nicht vollständig aufgeklärt ist, konnte gezeigt  
 140 werden, daß die renale Synthese von Thromboxan während des Fortschreitens von immun- und nicht immunver-  
 145 mittelten Modellen renaler Schädigung auftritt (Lianos et al., J. Clin. Invest. 72, 1439—1448 (1983); Okegawa et al., J. Clin. Invest. 71, 81—90 (1983)). Thromboxan ist ein Prostanoid und damit Metabolit der Arachidonsäure aus dem Cyclooxygenasezyklus. Die anderen Prostanoiden sind Prostaglandine und Prostacycline. Prostanoiden sind  
 150 sehr wirksame Mediatoren, die während immunologisch erzeugter Entzündungsprozesse entstehen. Sie können  
 155 grundlegend die renale Hämodynamik ändern (Morley; in: Lymphokines, Herausgeber Pic, Academic Press, New York, 4, 377—391 (1981)).

EP-A-0 305 400 beschreibt die Zusammenhänge zwischen gestörter Prostanoidsynthese und Nephrotoxizität.

Danach geht die Verabreichung von Cyclosporin mit einer erhöhten Synthese von Thromboxan B<sub>2</sub>, einem Mediator von Entzündungen, einher. Cyclosporin soll dementsprechend ebenfalls die Bildung von Prostaglandinen der E-Serie, ebenfalls Entzündungsmediatoren, fördern. Die Abstoßung menschlicher Nierentransplantate konnte in Verbindung gebracht werden mit einem schnellen Anstieg von renal eliminiertem Thromboxan B<sub>2</sub>.

EP-A-0 305 400 beschreibt ferner den Einsatz von w<sub>3</sub>-ungesättigten Fettsäuren in Kombination mit Cyclosporin A zur Hemmung der Prostaglandin- bzw. Thromboxanbildung.

Ein Nachteil einer längerfristigen w<sub>3</sub>-Fettsäuregabe liegt in der Ausbildung eines Vitamin E-Mangelzustandes. Mangelzustände sind z. B. Hämolyse und eine verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten. Im Tierexperiment führt Vitamin-E-Mangel zu degenerativen Muskelveränderungen, Kreatinurie, erhöhter Hämolyse der Erythrozyten und zur Beeinflussung bestimmter Hormone und Enzyme sowie des Protein- und Arachidonsäurestoffwechsels (Machlin, Vitamin E; in: Machlin, Handbook of Vitamins: Nutritional, Biochemical and Clinical Aspects, Seiten 99—145, Marcel Dekker, New York, 1984).

Ein weiterer Nachteil dieser Zusammensetzung mit w<sub>3</sub>-ungesättigten Fettsäuren (Fischölen) ist die offenbar geringe zu erreichende Wirkstoffkonzentration in diesem Öl. So beschreibt EP-A-0 305 400 lediglich eine Konzentration mit 12,5 mg Cyclosporin A pro Gramm Fischöl. Bei einer üblichen täglichen Dosis von mehr als 300 mg Cyclosporin A bedeutet das eine Gesamteinnahmemenge von etwa 24 Gramm der Zubereitung und bei 1 g Cyclosporin A von 80 g Zubereitung. Dieses ist eine für Patienten unzumutbar hohe Ölmenge, die beispielsweise in Weichgelatine kapseln verkapselt zu einer täglichen Einnahme von 24 Kapseln mit 300 mg Cyclosporin A führen würde. Die parenterale Applikation per Infusion würde bei einer, optimistisch gerechnet, 10-proz. ölhaltigen Infusionsemulsion eine Menge von ca. 240 ml Emulsion mit 300 mg Cyclosporin A bedeuten, ein Volumen, das nur über längere Zeit infundiert werden kann. Beide Aspekte stehen einer chronischen Anwendung, wie sie bei Transplantationspatienten notwendig ist, absolut entgegen.

Die Formulierungen entsprechend der DE-B-29 07 460 zeichnen sich zwar durch ein sehr hohes Lösungsvermögen für Cyclosporin A aus, haben jedoch den Nachteil, daß sie nur Pflanzenöle umfassen, die keinerlei Prostaglandin- oder Thromboxansynthese-hemmende Stoffe enthalten. Das heißt, daß durch die Zubereitungen die Nephrotoxizität des Cyclosporin A nicht gehemmt wird. Die im Handel befindliche parenterale Lösung des Cyclosporin A (Sandimmun<sup>R</sup>) enthält in 1 ml Lösung 50 mg Cyclosporin A, 32,9% Ethanol und 650 mg Cremophor EL, ein ethoxyliertes, hydriertes Rizinusöl. Neben der Ethanolmenge von 2 g pro Anwendung, die eine Belastung für die Leber darstellt, ist nach Literaturberichten Cremophor EL nephrotoxisch ähnlich wie Cyclosporin A selber (Thiel et al., Clin. Nephrol. 25 (Suppl. 1), 540—542 (1986); Finn et al., Renal Failure 11, 3—15 (1989)). So führt Cremophor EL in der isolierten, perfundierten Rattenniere zu einer deutlichen renalen Vasokonstriktion mit reduziertem renalen Blutfluß und tubulärer Dysfunktion (Besarab et al., Transplantation 44, 195—201 (1987); Luke et al., Transplantation 43, 795-799 (1987)). Im weiteren verursacht Cremophor EL anaphylaktische Reaktionen bis zum Schock (Chapuis et al., Engl. J. Med. 312, 1259 (1985), Leunissen et al., Lancet 1, 637 (1986); Magalini et al., Transplantation 42, 443—444 (1986)). Als Ursache der anaphylaktoiden Reaktion wurde Cremophor EL angesehen, da es zu Histaminliberation führt (Ennis et al., Agents Action 12, 64—80 (1982)). In einigen Therapiefällen mit der i. v. Lösung wurde die allergische Reaktion bei der ersten Anwendung am Menschen beobachtet (Friedmann et al., Am. J. Med. 78, 343—345 (1985); Magalini et al., Transplantation 42, 443—444 (1986)). Nachteil der handelsüblichen parenteralen Zubereitung ist demnach der Inhaltsstoff Cremophor EL. Es ist daher eine Formulierung anzustreben, die die obigen Nebenwirkungen vermeidet und die Arzneimittelsicherheit erhöht.

Die günstigen immunsuppressiven Eigenschaften von Cyclosporin A werden bei der Behandlung der Psoriasis ausgenutzt. Aufgrund seines hohen Molekulargewichts und seiner sehr hohen Lipophilie ist jedoch Cyclosporin A nicht imstande, intakte Haut, speziell das Stratum Corneum, zu durchdringen. Aus diesem Grunde werden schwere Psoriasisfälle mit der oralen und parenteralen Cyclosporingabe behandelt. Nachteil dieser Anwendung sind die systemischen Nebenwirkungen auf den Kreislauf (Hypertonie) und die Nierenfunktion. Topische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis, womit die systemischen Nebenwirkungen reduziert würden, benötigen Resorptionsförderer, wie z. B. Propylenglycol und Azone (Duncan et al., British Journal of Dermatology 123, 631—640 (1990)). Nun ist aber gerade von Azone bekannt, daß seine permeationsfördernden Eigenschaften auf eine Störung oder sogar Zerstörung der Schutzfunktion des Stratum Corneum zurückzuführen sind. Propylenglycol führt zu einem Austrocknen der Haut. Beide Substanzen würden also eher der Abheilung der Psoriasis hinderlich als förderlich sein. Aus diesem Grunde wäre eine topische Zubereitung mit einem therapeutisch ausreichenden Cyclosporin-A-Gehalt in Kombination mit den Heilungsprozeß fördernden Stoffen wünschenswert. Darüber hinaus sollte die Kombination die Permeation des Cyclosporin A durch intakte Haut fördern.

### 3. Aufgabe der Erfindung

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es nun, ein vorteilhaftes Lösungsmittelsystem zu finden, das Cyclosporin A in ausreichender Menge löst, so daß es in der therapeutisch gebräuchlichen täglichen Dosierung oral eingenommen werden kann, die nephrotoxische Wirkung reduzieren kann und bei topischer Applikation sowohl die Hautpermeation fördern als auch den Heilungsprozeß bei der Behandlung der Psoriasis unterstützen kann.

### 4. Beschreibung der Erfindung

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird nun durch eine pharmazeutische Zubereitung gelöst, die aus Cyclosporin A, einem emulgierenden  $\alpha$ -Tocopherol-Derivat, einem Ethoxylierungsprodukt von Pflanzenölen, Fettsäuren oder Fetten als weiterem Emulgator und einem pharmazeutisch üblichen Alkohol besteht oder sie enthält.



Diese pharmazeutische Zubereitung kann durch D- $\alpha$ -Tocopherolpolyethylenglykol-1000-Succinat (Vitamin E-TPGS) als  $\alpha$ -Tocopherol-Derivat gekennzeichnet sein.

Die pharmazeutische Zubereitung kann ferner durch einen Gehalt an  $\alpha$ -Tocopherol-Derivat von bis zu 900% auf Basis von Cyclosporin A gekennzeichnet sein.

Die pharmazeutische Zubereitung kann ferner durch einen Gehalt an Cyclosporin A  $\geq 10\%$  auf Basis der Zusammensetzung gekennzeichnet sein.

Die pharmazeutische Zubereitung kann ferner durch seinen Gehalt an Ethanol oder Isopropanol als pharmazeutisch üblicher Alkohol, insbesondere in Mengen bis 20%, gekennzeichnet sein.

Die pharmazeutische Zubereitung kann ferner durch einen Gehalt an ethoxyliertem Rizinusöl als weiterem Emulgator gekennzeichnet sein.

Die pharmazeutische Zubereitung kann ferner durch einen Gehalt an Verdickungsmittel gekennzeichnet sein.

Erfindungsgemäß wurde also überraschend gefunden, daß emulgierende  $\alpha$ -Tocopherol-Derivate, wie D- $\alpha$ -Tocopherolpolyethylenglykol-1000-Succinat, ein ausgezeichnetes Emulgier- bzw. Lösungsvermögen für Cyclosporin A aufweisen, gleichzeitig die Synthese von Prostanoiden wie Prostaglandinen und Thromboxanen hemmen, was zur Reduktion der Nephrotoxizität und zum Abklingen von Entzündungsreaktionen in der Haut ausgenutzt werden kann und gleichzeitig die Resorption von Cyclosporin A durch die intakte Haut fördert. Der besondere Vorteil der erfindungsgemäßen Lösungen besteht neben der Erzielung hoher Konzentrationen an gelöstem Cyclosporin A von über 10% darin, daß die D- $\alpha$ -Tocopherol-Derivate als Derivat von natürlichem Vitamin E Eigenwirkungen besitzen, die einerseits toxischen Wirkungen von Cyclosporin A bei den üblichen hohen Dosen bei oraler Anwendung entgegenwirken und andererseits den beabsichtigten immunsuppressiven Effekt bei der topischen Behandlung der Psoriasis über die resorptionsfördernde Wirkung verstärken.

So beeinflussen Vitamin E bzw. seine Derivate den Arachidonsäurestoffwechsel im Sinne einer Hemmung der prostaglandin-, Thromboxan- und Leukotrienbiosynthese und einer Erhöhung der Prostacyclinbildung. Diese Eigenschaften stehen mit einer biologischen Entzündungshemmung und mit thrombotischen Erkrankungen in Zusammenhang (Machlin, Vitamin E; in: Machlin, Handbook of Vitamins: Nutritional, Biochemical and Clinical Aspects, Seiten 99—145, Marcel Dekker, New York, 1984). Vitamin E kann nach oraler Einnahme ebenfalls die Aktivität nicht steroidaler entzündungshemmender Arzneistoffe fördern (Bertolini et al., Rivista di Farmakologia et Therapia 8, Seiten 27—34 (1982); Klein & Blankenhorn, Vergleich der klinischen Wirksamkeit von Vitamin E und Diclofenac Natrium bei Spondylitis Ancylosans (Morbus Bechterew), Vitaminspur 2, Seiten 137—142 (1987)). Nach topischer Anwendung permeiert Vitamin E sehr gut das Stratum Corneum. Es wurden quantitative Resorptionsstudien an der Haut von Versuchstieren durchgeführt. So wurde 16 Stunden nach Applikation von 300  $\mu$ g einer 5-proz. Vitamin E-Lösung in Ethanol pro  $\text{cm}^2$  10,7% Vitamin E in der Hornschicht und ca. 40,9% in darunterliegenden Hautschichten wiedergefunden (Djerassi et al., Vitamin E: Biochemical function and its role in cosmetics, Drug & Cosmetic Industry 13, Nr. 1, Seiten 29—31, 34, 78 (1986)). Lokal appliziert wirkt Vitamin E als membranstabilisierendes Antioxydans und hemmt die Freisetzung von Histamin und hydrolytischen Enzymen z. B. aus den Mastzellen und den Lysosomen durch Stabilisierung ihrer Membranen. Ebenfalls hemmt es die Synthese bestimmter Prostaglandine, deaktiviert Sauerstoffradikale und entgiftet entsprechende Folgeprodukte (Sies, Bildung von Superoxidradikalen und Peroxiden; In: Superoxiddismutase — Biochemie und therapeutischer Einsatz; Herausgeber Puhl & Ries, Perimed Verlag, Erlangen, 1982). Zudem erhöht Vitamin E die Hautfeuchtigkeit und wirkt quasi als Okklusionsmittel. Alle diese beschriebenen Eigenschaften sind bei der Behandlung der Psoriasis von Vorteil.

Cyclosporin A löst sich nun völlig unerwartet in einer so hohen Konzentration  $> 10\%$  in erfindungsgemäßen Zubereitungen, daß die Kombination als Lösung therapeutisch sinnvoll sowohl in Weichgelatinekapseln als auch in topischen Formulierungen einsetzbar ist.

Des weiteren können die Formulierungen Verdickungsmittel, wie kolloidale Kieselsäure oder Polyacrylsäure oder Polyacrylsäurederivate oder Cellulosederivate, sowie Antioxydantien und Geschmackshilfsstoffe enthalten.

## 5. Beispiele

### Beispiel 1 (Weichgelatinekapsel)

Die Zusammensetzung der Formulierung war wie folgt:

Cyclosporin A	100 mg
Ethylalkohol 96%	200 mg
Vitamin E-TPGS	300 mg
Polyethoxiliertes Rizinusöl	200 mg als Ethoxylierungsprodukt eines Fettes
Polyethylenglycol 400	200 mg

Die Mischung wurde in Hartgelatinekapseln abgefüllt und im cross-over-Versuch an Hunden im Vergleich zu einem Handelsprodukt (Sandimmun Optival<sup>R</sup>) geprüft. Die Blutspiegelanalytik wurde mittels Fluoreszenz-Immun-Essay durchgeführt.

Aus Fig. 1 ist eindeutig ersichtlich, daß die erfindungsgemäße Kapselzubereitung dem Handelsprodukt gleichwertig ist.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitung, bestehend aus oder enthaltend Cyclosporin A, ein emulgierendes  $\alpha$ -Tocopherol-Derivat, ein Ethoxylierungsprodukt von Pflanzenölen, Fettsäuren oder Fetten als weiteren Emulgator und einen pharmazeutisch üblichen Alkohol. 5
2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch D- $\alpha$ -Tocopherolpolyethylenglykol-1000-Succinat als  $\alpha$ -Tocopherol-Derivat.
3. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem  $\alpha$ -Tocopherol-Derivat von bis zu 900% auf Basis von Cyclosporin A.
4. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Cyclosporin A  $\geq 10\%$  auf Basis der Zusammensetzung. 10
5. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Ethanol oder Isopropanol als pharmazeutisch üblicher Alkohol, insbesondere in Mengen bis 20% auf Basis der Zusammensetzung.
6. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Form, gekennzeichnet durch einen Gehalt an ethoxyliertem Rizinusöl als weiteren Emulgator. 15
7. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 6, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Verdickungsmittel.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen 20

25

30

35

40

45

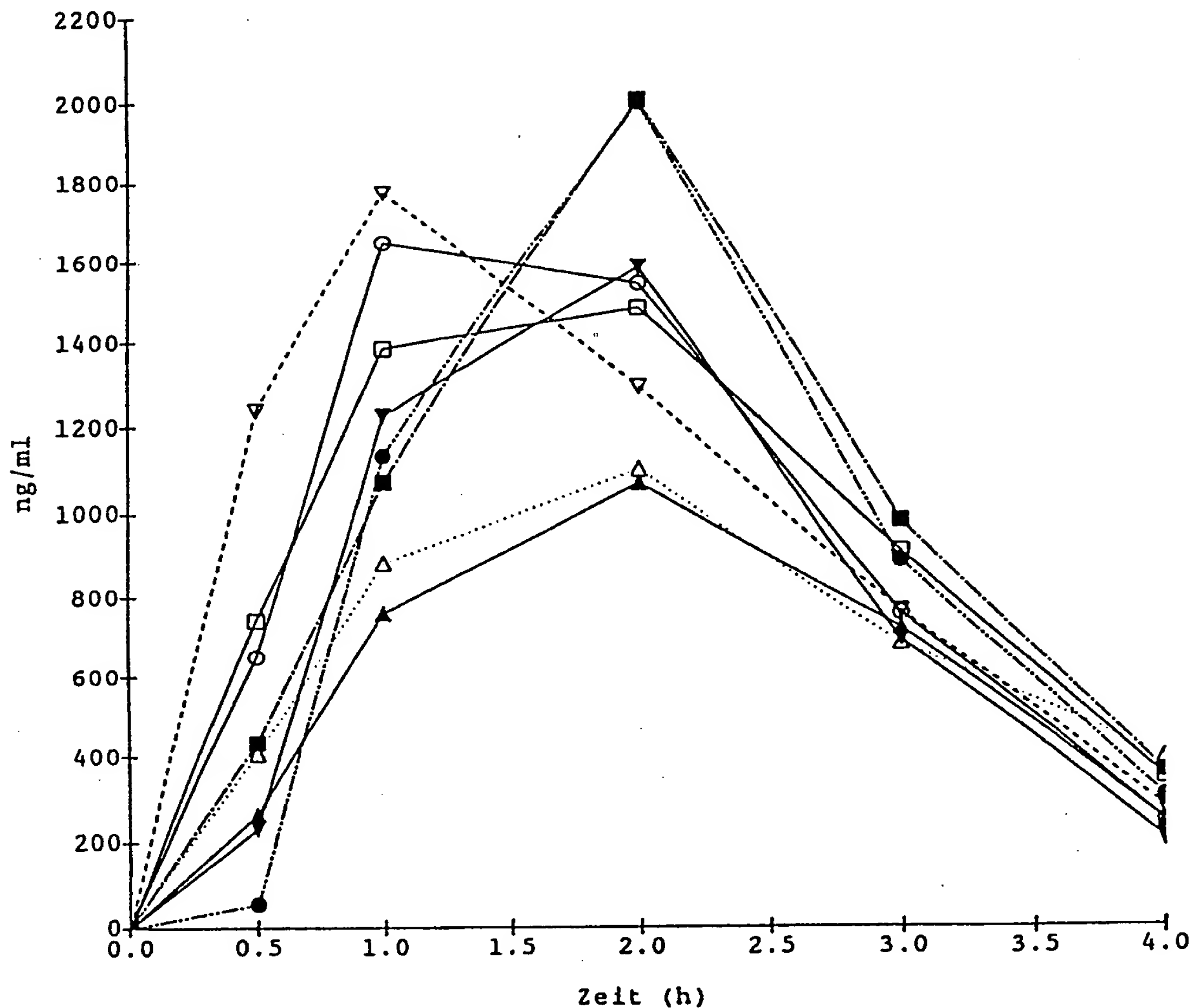
50

55

60

65

Cyclosporin A Plasmaspiegel im Hund



erfindungsgemäße  
Zubereitung

—□— Hund 1

—○— Hund 2

.....△..... Hund 5

---▽--- Hund 6

Handelsprodukt

—■— Hund 1

—●— Hund 2

—▲— Hund 5

—▼— Hund 6